UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE

N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

« SPLÉNOMÉGALIE CHRONIQUE HÉMOLYTIQUE

AVEC OU SANS ICTÈRE »

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 3 Juin 1922

PAR

Albert POUYMAYOU

Né à Hanoï (Tonkin), le 14 Mars 1896

EXTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse	DUCAMP, professeur,	*Président*
	VEDEL, professeur,	*Assesseurs*
	RIMBAUD, agrégé,	
	MARGAROT, agrégé.	

MONTPELLIER

IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE

3, Rue Ferdinand-Fabre, 3

1922

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

« SPLÉNOMÉGALIE CHRONIQUE HÉMOLYTIQUE AVEC OU SANS ICTÈRE »

UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER

FACULTÉ DE MÉDECINE N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

« SPLÉNOMÉGALIE CHRONIQUE HÉMOLYTIQUE

AVEC OU SANS ICTÈRE »

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue devant la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 3 Juin 1922

PAR

Albert FOUYMAYOU

Né à Hanoï (Tonkin), le 14 Mars 1896

EXTERNE DES HOPITAUX DE MARSEILLE

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Examinateurs de la Thèse

DUCAMP, professeur, *Président.*
VEDEL, professeur.
RIMBAUD, agrégé. } *Assesseurs.*
MARGAROT, agrégé.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MONTPELLIER
IMPRIMERIE FIRMIN ET MONTANE
3, Rue Ferdinand-Fabre 3

1922

PERSONNEL DE LA FACULTE

Professeurs

Anatomie	MM.	GILIS.
Histologie		VIALLETON.
		GRYNFELTT.
Physiologie		HEDON.
Physique médicale		N...
Chimie biologique et médicale		DERRIEN, *doyen.*
Botanique et histoire naturelle médicales		GRANEL.
Anatomie pathologique		MASSABUAU.
Microbiologie		LISBONNE
Pathologie et thérapeutique générales		BOSC.
Pathologie interne		N...
Thérapeutique et matière médicale		VIRES.
Hygiène		BERTIN-SANS (H.)
Médecine légale et toxicologie		N...
Clinique médicale		DUCAMP.
		VEDEL.
		TEDENAT.
Clinique chirurgicale		FORGUE, *assesseur*
Clinique obstétricale		VALLOIS.
Clinique des maladies mentales et nerveuses		MAIRET.
Clinique ophtalmologique		TRUC.
Clinique des maladies des enfants		N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		ESTOR.
Clinique gynécologique		DE ROUVILLE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		MOURET.
Clinique des maladies des voies urinaires		JEANBRAU.

Honorariat

Doyens honoraires: MM. VIALLETON et MAIRET.

Professeurs honoraires : MM. E. BERTIN-SANS, RODET et IMBERT

Secrétaires honoraires: MM. GOT et IZARD

Chargés de Cours complémentaires

Anatomie		GRYNFELTT.
Clinique propédeutique de chirurgie	MM.	RICHE.
Clinique propédeutique de médecine		RIMBAUD.
Clinique des maladies des vieillards		EUZIERE.
Clinique des maladies syphilitiques et cutanées		MARGAROT
Médecine opératoire		SOUBEYRAN.
Pathologie chirurgicale		ETIENNE.
Accouchements		DELMAS (P.).
Pharmacologie		GALAVIELLE.
Matière médicale		CABANNES
Clinique des maladies des enfants		LEENHARDT.
Stomatologie	Dr	WATON.
Histologie	Dr	GRANEL F.

Agrégés en exercice

Médecine	MM.	LEENHARDT.	Chirurgie	MM.	RICHE.
		GAUSSEL.			ETIENNE.
		EUZIERE.			LAPEYRE.
		RIMBAUD	Accouchements		DELMAS (P.)
		MARGAROT.	Histoire natur.		GALAVIELLE
Anatomie		DELMAS (J.)			CABANNES
Chimie		MESTREZAT	Physique		PECH

Examinateurs de la thèse:

MM. DUCAMP, prof., *Président.* — MM. RIMBAUD, agrégé.
VEDEL, professeur. — MARGAROT, agrégé.

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les dissertations qui sont présentées doivent être considérées comme propres à leur auteur et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A MA FEMME

A. POUYMAYOU.

A LA MÉMOIRE DE MON PÈRE

A MA MÈRE

A MA GRAND'MÈRE

A MA SŒUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MON FRÈRE

A TOUS MES PARENTS

A MES AMIS

A. POUYMAYOU.

A MES MAITRES

A MONSIEUR LE PROFESSEUR OLMER

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR DUCAMP

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
DE MONTPELLIER
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A MON JURY DE THÈSE

A. POUYMAYOU.

AVANT-PROPOS

Au moment de terminer nos études médicales qu'il nous soit permis d'exprimer à tous nos Maîtres dans les Hôpitaux et à l'Ecole de Médecine de Marseille, nos sentiments de profonde et respectueuse gratitude.

Nous remercions d'une façon toute particulière Monsieur le professeur Olmer, de la bienveillance qu'il ne cessa de nous témoigner au cours de nos études et de l'enseignement médical qu'il nous prodigua avec sollicitude. A ce double titre, qu'il veuille bien recevoir ici l'assurance de notre vive reconnaissance et de notre fidèle attachement.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

DES

ICTÈRES HÉMOLYTIQUES

« SPLÉNOMÉGALIE CHRONIQUE HÉMOLYTIQUE AVEC OU SANS ICTÈRE »

INTRODUCTION

L'histoire de l'ictère hémolytique remonte à 1900 et prend naissance avec une importante communication de Minkowski, au Congrès de Wiesbaden, intitulée: « Sur une affection héréditaire se manifestant sous l'aspect d'un ictère chronique avec urobilinurie, splénomégalie et sidérose rénale ». Dans ce travail, l'auteur rapporte huit cas d'ictère acholurique avec splénomégalie dans trois générations d'une même famille.

Mais il faut attendre les travaux de Chauffard, en 1907, pour voir la question s'individualiser au double point de vue clinique et hématologique. La même année, Widal et ses élèves, Abrami et Brulé, apportent des notions nouvelles et l'on décrit désormais, en France, deux types classiques d'ictère hémolytique : la forme congénitale (Minkowski, Chauffard); la forme acquise (Widal). Pour les

auteurs étrangers (allemands et italiens) la distinction entre ces deux types n'est pas aussi nettement tranchée; ce ne sont pas des espèces morbides bien distinctes.

Depuis les notions fondamentales de Chauffard et de Widal, les observations d'ictère hémolytique se sont multipliées, ces dernières années surtout. Mais, elles concernent, pour la plupart, des formes acquises. Les ictères hémolytiques du type Minkowski. Chauffard, demeurent rares et même exceptionnels. Les publications, à ce sujet, peuvent encore se compter.

A Marseille, depuis une quinzaine d'années, notre maître M. le professeur Olmer, recherche avec une attention toute particulière, ces formes morbides: dans le courant de l'année 1910, il a pu observer trois malades atteints d'ictère hémolytique congénital et récemment, nous venons d'en étudier un nouveau cas dans son service.

Nous ne croyons pas qu'il ait été signalé, dans la région, d'autres observations de ce genre.

Nous résumerons rapidement l'histoire des trois premiers malades (1), elle cadre parfaitement avec le syndrome congénital et familial de Chauffard et mérite d'être connue. Il s'agit de trois membres d'une même famille, le père et les deux enfants:

Chez le père, l'apparition de l'ictère remontait à l'âge de 18 ans; une fièvre typhoïde grave en fut le point de départ. Les téguments et les muqueuses étaient fortement colorés; les selles étaient normales, les urines de couleur acajou renfermaient des pigments biliaires, mais pas de sels; il n'y avait pas de signes d'intoxications biliaires. Le foie était gros, la rate énorme.

L'examen du sang révélait une anémie modérée, des altérations morphologiques des hématies. La résistance globulaire était

(1) Les observations de ces malades n'ont pas été publiées.

considérablement diminuée, le début de l'hémolyse se produisant dans des solutions de NaCl à 9 ‰. Il n'y avait pas d'auto-agglutination des hématies.

Chez le fils, âgé de 28 ans, l'ictère s'était installé à 14 ans, à la suite d'un épisode aigu et fébrile. Le foie était normal, la rate visible sous la peau descendait dans la fosse iliaque. L'examen hématologique fournissait des résultats conformes à ceux du père. L'évolution de l'affection se poursuivit lentement; l'ictère resta stable, le malade continua à pouvoir travailler.

La fille, âgée de 25 ans, était ictérique depuis son jeune âge; la splénomégalie était considérable chez cette malade. Le foie était normal. Il n'y avait pas non plus de signes d'intoxication biliaire. Les recherches hématologiques aboutissaient aux mêmes résultats; cependant la fragilité globulaire, quoique évidente, était moins marquée.

Le nouveau cas que nous avons suivi dans le service de M. le professeur Olmer ne répond pas tout à fait au schéma classique. Etant donnée l'extrême rareté de ces formes morbides et l'allure clinique assez particulière de celle-ci, il nous a paru intéressant de l'étudier en détail au point de vue clinique, de lui assigner sa place exacte dans les syndromes nosographiques de Chauffard, Widal et leurs élèves et de signaler les résultats manifestement favorables qu'a apportés ici le traitement radiothérapique.

D'autre part, nous avons recueilli et groupé un certain nombre d'observations qui présentent un aspect clinique et des caractères hématologiques analogues à ceux que nous avons trouvés. Quelques-unes d'entre elles sont rattachées par leurs auteurs à la forme acquise. Mais nous nous sommes demandé, en les envisageant dans leur ensemble, s'il ne serait pas possible de les considérer comme un groupe intermédiaire, sorte de forme mixte entre les deux types classiques d'ictère hémolytique.

Au cours de ce travail, nous soulignerons, en passant, les rapports que présente l'ictère hémolytique avec un certain nombre d'affections, les facteurs étiologiques qui peuvent être incriminés et enfin les notions récemment acquises sur l'opportunité du traitement chirurgical.

CHAPITRE PREMIER

Observation I

(Inédite)

Recueillie dans le service de M. le professeur Olmer

F. J..., âgée de 16 ans, entre à l'Hôpital de la Conception, le 3 février 1921.

Il y a trois mois environ, la malade présenta des phénomènes bronchitiques (au cours desquels elle eut quelques crachats sanguinolents) accompagnés d'altération marquée de l'état général. Envoyée par le Dispensaire à l'Infirmerie de la Rose, elle y fut considérée comme bacillaire : les phénomènes s'amendèrent au bout de quelques jours, mais l'apparition d'un point de côté au-dessous de l'omoplate gauche, marqua le début d'une réaction pleurale légère, qui fut traitée par l'application de pointes de feu Sur ces entrefaites, elle fut envoyée à l'Hôpital de la Conception, dans le service de M. le professeur Olmer.

Antécédents héréditaires. — Son père est décédé subitement, en août 1920, à l'âge de 43 ans, d'une affection mal déterminée. Sa mère, âgée de 42 ans, a eu huit enfants, tous nés à terme. Elle a eu quatre avortements, à intervalles espacés, le dernier en 1920. Infection puerpérale au cours de l'une de ses couches. Pas d'antécédents syphilitiques ni tuberculeux. Jamais d'ictère, ni d'anémie. Le Wassermann chez elle a été négatif à deux reprises.

Antécédents collatéraux. — La sœur aînée, âgée de 22 ans, fut maladive dans son enfance. A marché tard, au-

rait été « nouée ». Sujette aux bronchites tous les hivers. Etat général médiocre : pâleur, maigreur. Poids : 32 kilos. Taille : 1 m. 44.

Présente actuellement des signes d'induration du sommet gauche. L'examen du sang révèle, chez elle, une très légère diminution des globules rouges (4.000.500), pas d'hématies granuleuses, une résistance globulaire normale (0,44). Le Wassermann est négatif.

Les autres frères ou sœurs sont en bonne santé.

Antécédents personnels. — Née à terme. A marché à 18 mois. Nourrie au sein par sa mère, jusqu'à l'âge de 16 mois. Enfance maladive : a eu la rougeole toute jeune, varicelle sans gravité, toujours anémique. Ses parents ont surtout remarqué sa pâleur depuis l'âge de 3 ou 4 ans, ils n'ont jamais constaté la moindre trace d'ictère.

On a noté l'augmentation de volume de la rate à son entrée à l'Infirmerie de la Rose, en décembre 1920.

A son arrivée dans le service, la malade se présente sous un aspect menu et grêle, avec un teint blafard qui attire l'attention : décoloration de la peau et des muqueuses qui paraissent exsangues. Les conjonctives sont nettement subictériques. Elle se plaint de fatigue générale, d'asthénie accentuée depuis surtout trois mois. Pas de symptômes douloureux aigus et paroxystiques, si ce n'est quelques sensations de pesanteur au niveau de l'hypochondre gauche survenant par intervalle.

Elle accuse encore quelques palpitations et de l'essoufflement au moindre effort.

Pas de toux, ni d'expectoration. L'examen de l'appareil pulmonaire ne révèle rien d'anormal au niveau des sommets qui respirent bien. A la base gauche, un peu d'obscurité. Examen radioscopique négatif.

Appareil cardio-vasculaire : la pointe du cœur bat normalement, dans le V^e^ espace intercostal, sur la ligne mamelonnaire. Pas de frémissements. Bruits normaux à ce niveau. A la base, dans le II^e^ espace intercostal gauche, au foyer pulmonaire, on perçoit un souffle systolique doux, aspiratif, à timbre musical, d'intensité variable, se propageant sous la clavicule et dans les vaisseaux du cou, ayant les caractères des souffles anémiques. Le pouls est bien frappé, régulier à 90.

Appareil digestif en bon état : pas de troubles dyspeptiques, pas de vomissement, ni de diarrhée. Les matières ne sont pas décolorées et ne l'ont jamais été. Pas de symptômes douloureux abdominaux.

Dentition normale et en bon état. Le foie ne dépasse pas le rebord costal. Pas d'acite, ni de circulation collatérale.

La rate est énorme. La matité remonte sous les fausses côtes, sur une étendue de cinq travers de doigt et descend jusque dans la fosse iliaque bien au-dessous de l'ombilic. Au total, elle s'étend sur 22 centimètres dans le sens longitudinal et 15 centimètres dans le sens transversal. Au palper, la tumeur splénique est régulière, de consistance ferme ; on sent l'encoche sur le bord antérieur. Pas de douleur provquée à ce niveau.

Appareil génito-urinaire : l'aménorrhée est complète. Urines normales, quant au volume total ; couleur légèrement foncée, par période. Pas d'albumine, ni de sels biliaires, mais pigments et urobiline.

Système nerveux : les réflexes tendineux et oculaires sont normaux ; pas de troubles auditifs ; acuité visuelle normale.

Etat général assez précaire : maigreur marquée ; poids, 38 kilos ; quelques ganglions disséminés dans les diffé-

rents territoires lymphatiques, surtout dans la région cervicale. Légère ascension thermique, le soir, à la fatigue.

L'examen hématologique, pratiqué dans le service, révèle une hypoglobulie très marquée (aux environs de 1.700.000), une résistance globulaire diminuée (l'hémolyse débute à 0,60), la présence d'hématies granuleuses, une formule leucocytaire normale.

La réaction de Bordet-Wassermann est négative. Un séro-diagnostic, en ce qui concerne la spirochétose ictéro-hémorragique, pratiquée par M. Pettit, à l'Institut Pasteur, fournit un résultat négatif.

Ces recherches viennent donc déceler l'existence d'un syndrome hémolytique coexistant avec un état anémique accentué.

Dès le début de son hospitalisation, on constate la variabilité de l'ictère qui tantôt apparaît généralisé, mais toujours très pâle, tantôt se limite aux conjonctives, tantôt disparaît complètement, réalisant ainsi de longues périodes anictériques.

Fin février. — On soumet la malade au traitement radiothérapique. La première séance est pratiquée le 17 février; la deuxième le 19 février. On note alors, dans les quarante-huit heures qui suivent, une recrudescence considérable de l'ictère qui se fonce et se généralise, une augmentation du volume de la rate, qui devient douloureuse spontanément et au palper même superficiel, des douleurs abdominales violentes, du météorisme et semble-t-il un début de réaction péritonéale... puis en quatre ou cinq jours, tout rentre dans l'ordre; l'ictère disparaît peu à peu.

27 *mars.* — La malade quitte l'hôpital.

30 *avril.* — Un nouvel examen de sang est pratiqué par MM. Ranque et Senez.

Globules rouges:

numération	2.050.000
taux d'hémoglobine	40 o/o
anisocytose	très accusée
poikylocytose	très accusée
hématies granuleuses	1 o/o

Globules blancs:

numération	3.000
polynucléaires neutrophiles	69 o/o
— basophiles	3 o/o
— acidophiles	0
grands mononucléaires	8 o/o
moyens —	16 o/o
petits —	4 o/o

Eléments anormaux:

myclocytes	néant

Résistance globulaire	0,62

Ainsi donc, cet examen se caractérise par:

1° Une anémie persistante, avec abaissement notable du taux de l'hémoglobine, anisocytose très accusée, avec des globules nains de 3 μ environ.

2° Un équilibre leucocytaire à peu près normal.

3° Une résistance globulaire très abaissée, le seuil de l'hémolyse s'étant manifesté dans la solution de NaCl à 6 gr. 20 %.

4° Un nombre d'hématies granuleuses notablement au-dessus de la normale.

5° L'absence d'auto-agglutination des hématies, l'absence du pouvoir hémolytique du sérum pour les hématies d'un autre sang.

6° Un sérum nettement ictérique.

De nouveau, la réaction de Bordet-Wassermann, dans le sérum, donne un résultat négatif.

A partir de mai, on tente à nouveau un traitement radiothérapique, soigneusement dosé, sous la direction de M. le docteur Drevon :

6 Mai.....	première	séance
24 Mai.....	deuxième	—
4 Juin.....	troisième	—
17 Juin.....	quatrième	—
1er Juillet.....	cinquième	—
13 Juillet.....	sixième	—
29 Juillet.....	septième	—
11 Août.....	huitième	—
26 Août.....	neuvième	—
20 Octobre.....	dixième	—
5 Décembre.....	onzième	—

26 *mars* 1922. — L'état général s'est amélioré. La malade a gagné du poids (5 kilos en un an), mais elle est encore pâle et présente un très léger subictère conjonctival. Les périodes anictériques se font de plus en plus longues.

La menstruation jusqu'alors complètement absente, est apparue depuis, cinq mois. Elle persiste normalement avec cependant une irrégularité notable.

La rate a diminué considérablement de volume : en hauteur, elle ne mesure plus que 16 centimètres, sa largeur est de 13 à 14 centimètres. Elle dépasse encore, en bas, la ligne ombilicale horizontale. Le foie ne déborde pas. Sa matité sur la ligne mamelonnaire est de 11 centimètres.

L'auscultation du cœur montre toujours le souffle systolique au foyer pulmonaire et un souffle anémique aux vaisseaux du cou.

Un nouvel examen de sang est pratiqué à cette époque :

Globules rouges :

numération	3 1 0 9 0
taux de l hémoglobine	40 o/o
poikylocytose, marquée ; anisocytose marquée ; hématies granuleuses	1 o/o

Globules blancs :

numération	14.000
polynucléaires neutrophyles	83 o/o
polynucléaires acidophiles	2 o/o
polynucléaires basophiles	0
grands mononucléaires	3 o/o
moyens mononucléaires	8 o o
petits mononucléaires	4 o o

Eléments anormaux : néant.

Résistance globulaire 0,46

Sérum : pigments biliaires.

Enfin, l'examen des urines ne présente ni sels, ni pigments biliaires. Il y a seulement des traces d'urobiline.

Observation II

(Résumée)

Armand Delille et F. Feuillé. — *Société médicale des hôpitaux de Paris.* 12 janvier 1909, p. 266

Fillette de 12 ans. Père suspect de tuberculose pulmonaire. Mère atteinte de rétrécissement mitral et subictère. Pas d'antécédents personnels à signaler.

Etat fébrile il y a quelques jours, à l'occasion duquel, on s'aperçoit d'une splénomégalie marquée (la rate dépasse les fausses côtes de 4 centimètres). Pâleur extrême. pas d'ictère apparent.

L'examen du sang montre une anémie considérable, une diminution très marquée de la résistance globulaire, et un état ictérique du sérum; globules rouges, 1.520.000; globules blancs, 9.900 (85 % de polynucléaires), anisocytose marquée, hématies granuleuses, 18 %; résistance globulaire, H., 0,84.

Il n'y a pas de cholurie, mais de l'urobilinurie.

(Il s'agit pour les auteurs d'un ictère hémolytique fruste.)

Observation III

(Résumée)

Chauffard et J. Troissier. — Soc. *méd. hôp. de Paris*, 19 février 1909

R. F..., 18 ans. Mère atteinte d'ictère hémolytique typique. Dans la famille maternelle « les pâles sont nombreux ». Chétif, frêle dès sa naissance. A marché tard. A toujours eu un aspect chlorotique, sans jaunisse véritables. Crises douloureuses épigastriques datant de deux ans. Teint très anémique des téguments. Conjonctives à peine subictériques (« c'est avant tout un anémique et à peine un cholémique, du moins objectivement »). Rate énorme, mesurant 22 centimètres dans son plus grand diamètre, ferme et non déformée. Foie normal. Matières fécales non décolorées. Ni pigments, ni urobiline dans les urines. Poumons et cœur, normaux.

Examen du sang: globules rouges, 3.960.000; globules blancs, 14.800; résistance globulaire H, 0,68; hématies granuleuses, microcythémie, sérum nettement ictérique; pas d'auto-agglutination.

Observation IV

(Résumée)

Sabrasez, Muratet et Mougneau. — *Gaz. Sciences Médicales de Bordeaux*, 18 décembre 1910, n° 51.

J. R..., 25 ans. Depuis un an, altération de l'état général, toux, aphonie, amaigrissement, pâleur. Pas d'hémoptysie. Père décédé à 40 ans d'affection hépatique, aurait été jaune. Mère et une sœur décédées tuberculeuses.

Elle-même, chétive dès son enfance, réglée à 17 ans. Ictère à 19 ans, durant 15 jours. Fièvre typhoïde à 21 ans. A l'examen, malade pâle, muqueuses décolorées. Conjonctives subictériques. Induration des sommets, présence de bacilles de Koch dans les crachats. Cœur : souffle systolique aux foyers aortique et pulmonaire. Pas de troubles digestifs. Rate augmentée de volume, (11 centimètres dans le sens vertical) atteignant la ligne ombilicale transverse, régulière et indolore, jamais de décoloration des matières, pas de troubles nerveux.

Examen du sang : globules rouges, 2.031.000 ; globules blancs, 16.120 ; résistance globulaire : H, 0,68 ; auto-agglutination négative ; sérum ictérique.

Urine acajou, sans pigment, mais avec de l'urobiline.

Observation V

(Résumée)

Sabrasez et Dubourg. — *Gaz. Sciences Médicales de Bordeaux*, 23 juin 1911, n° 26

Fillette 12 ans. Père ni tuberculeux, ni syphilitique, ni ictérique. Mère ni pâle, ni ictérique. La malade, née à terme, à une enfance maladive. Au dire des parents, l'affection actuelle semble remonter à la naissance. A 5 ans, on s'est aperçu de la splénomégalie ; des crises douloureu-

ses ont apparu. A l'examen, état anémique, teint cireux, muqueuses livides, conjonctives subictériques. Rate volumineuse, débordant largement les fausses côtes, limite supérieure à trois travers de doigt au-dessus du rebord costal; limite inférieure, à trois travers de doigt au-dessous; le bord antérieur atteint une ligne unissant la sixième articulation chondro-costale gauche à l'ombilic. Foie normal. Fonctions digestives normales, pas de décoloration des fèces. Appareil pulmonaire: lésions discrètes des sommets. Cœur normal. Système nerveux: réflexes normaux; quelques vertiges et éblouissements. Aménorrhée.

Examen de sang: globules rouges, 2.261.000; globules blancs, 6.820 (poly., 38,20 %); résistance globulaire, H.: 0,58; hématies granuleuses, 13 %; poikylocytose marquée, anisocytose marquée, grande inégalité de volume des hématies; auto-agglutination négative; ni auto, ni isolysine, sérum ictérique.

Examen des urines révélant urobilinurie intense.

Observation VI

(Résumée)

Goumont, Savy, Gaté. — *Soc. méd. hôp.*,, Lyon, 4 mars 1913

H. C..., 26 ans. Entrée pour anémie. Une sœur subictérique. Teint légèrement jaune, remarqué à 16 ans; pas d'antécédents morbides importants. A l'examen, conjonctives subictériques, téguments et muqueuses pâles et décolorés. Foie normal. Abdomen sans ascite, ni œdème. Appétit conservé, pas de décoloration des selles. Rate atteignant, par son pôle inférieur, la crête iliaque (18 centimètres de long, 10 centimètres de large). Cœur: souffle anémique à tous les orifices, surtout à la pointe; souffle anémique aussi dans les vaisseaux du cou. Sys-

tème nerveux et poumons indemnes. Urines chargées, sans sels, sans pigments, avec de l'urobiline en quantité. Ni bradycardie (pouls, 84); ni prurit; état général conservé. Examen de sang: globules rouges, 3.000.000; globules blancs, 4.500; résistance globulaire, H.: 0,68; hématies granuleuses, 8 %; auto-agglutination négative; pas d'autolysnie, sérum ictérique (pigments, mais pas d'urobiline). Wassermann négatif. Séro-diagnostic tuberculeux, positif.

Observation VII

(Résumée)

Loper. — *Progrès Médical*, 7 juin 1919, p. 233

Le malade est un ictérique léger et surtout un anémique: décoloration marquée des téguments et des muqueuses; ictère discret et atténué. Splénomégalie considérable, rate débordant les fausses côtes de 6 à 7 centimètres. Matières fécales surcolorées. Urines acholuriques, pas de pigments, mais urobiline augmentée. Anémie considérable: le nombre des globules rouges varie de 1 à 1 million et demi et quelquefois s'abaisse à 800.000; il y a de l'anisocytose; l'hémolyse se produit dans les solutions de NaCl à 7 ‰; il y a 20 % d'hématies granuleuses; absence d'auto-agglutination. L'évolution se poursuit avec des poussées aiguës; hyperesthésie douloureuse de la rate; l'ictère s'accroît peu; l'hypoglobulie s'accentue, la fièvre apparaît, l'asthénie s'accentue. Ces crises se reproduisent périodiquement.

Observation VIII

(Résumée)

Micheli (de Turin), *Giorn. dell Accad. di med. di Torino*, 1911, LXXIV

H..., 22 ans. Pas de syphilis dans ses antécédents personnels. Depuis trois ans, anémie avec splénomégalie considérable; la rate dépasse de deux travers de doigt la ligne ombilicale transverse. Le foie est à deux travers de doigts de l'arc costal.

L'ictère est peu accentué, les fonctions gastro-intestinales sont normales; les fèces sont colorées. L'urobilinurie est abondante. Examen du sang : globules rouges : 2.100.000; hémoglobine, 0,89; globules blancs, 5.200; résistance globulaire: H, 0,60; hématies granuleuses, 25 %; anisocytose marquée, poikylocytose rare, pas d'auto-agglutination, pas d'autolysine, mais isolysine dans le sérum. Wassermann négatif. La splénectomie a été pratiquée chez ce malade.

L'auteur tend à rattacher ce cas à l'ictère hémolytique acquis, malgré les signes hématologiques.

Observation IX

(Résumée)

Banti. — *Semaine Médicale*, 5 juin 1912

Jeune fille. Ni ictère, ni syphilis, ni paludisme dans sa famille. A 26 ans, a présenté des signes d'anémie avec sensibilité douloureuse dans l'hypochondre gauche (on reconnut qu'il s'agissait « d'une maladie de la rate »). L'anémie subit des périodes d'amélioration et d'aggravation. L'ictère apparut plus tard, très léger. A l'examen,

le teint et les conjonctives sont légèrement ictériques, la rate est grosse, lisse, indolore, descendant de 16 centimètres au-dessous de la sixième côte, sur la ligne axillaire, le foie est normal, il n'y a pas d'ascite. Les fonctions intestinales sont normales, les fèces sont colorées. Cœur : souffle dyscrasique dans la région cardiaque. Dans les urines, on note des pigments et de l'urobiline.

L'examen du sang révèle un état anémique grave : globules rouges : 1.615.000 ; hémoglobine, 0,77 ; globules blancs, 7.062 ; résistance globulaire : H, 0,60. La splénectomie a été pratiquée avec succès.

Observation X

(Résumée)

Lemaire.—*Bulletin de l'Académie royale de médecine de Belgique*, 1914. 45-XXVIII

M..., 37 ans, mariée. Anémie chronique. Ni ictère, ni syphilis chez les ascendants ou collatéraux. Les accidents syphilitiques du début ont passé inaperçus de 14 à 18 ans. Elle a un fils, présentant des signes d'hérédo-syphilis. Elle a eu deux fausses couches. L'affection actuelle remonte à 9 ans : anémie, splénomégalie avec période aiguë chaque année. A l'examen, la peau a une teinte de cire jaune ; les conjonctives légèrement subictériques. La rate est très grosse, dépasse la ligne médiane en largeur ; son pôle inférieur atteint l'hypogastre (26 à 22 centimètres) ; elle est lisse, ferme et indolore. Pas d'ascite, ni de circulation collatérale. Poumons indemnes. Cœur : souffle anémique au foyer pulmonaire et aux jugulaires. Pouls, 90 ; température, 36°9 à 37°4. Dans les urines, traces de pig-

ments, et urobiline nette. Examen du sang: globules rouges, 2.000.000; hémoglobine, 35 %; globules blancs, 2.180; résistance globulaire: H, 0,58; anisocytose et poikylocytose, ni auto, ni isolysine.

Il faut noter, ici encore, dans une forme considérée comme acquise, un syndrome hématologique se rapprochant absolument de celui de la forme congénitale y compris l'absence d'auto-agglutination.

CHAPITRE II

Etude clinique

Chauffard a décrit deux caractères constants du syndrome hémolytique qui porte son nom : l'ictère est *congénital* et *familial*. Le cas actuel ne semble pas répondre rigoureusement à cette première condition. Le subictère a été constaté, il y a dix-huit mois, lors de la première hospitalisation de la malade ; antérieurement, elle avait toujours été une anémique ; vers 4 ou 5 ans, elle semble avoir présenté une poussée plus aiguë qui a été traitée énergiquement. Dans la suite, l'enfant est demeurée chétive, souffreteuse, mais sans ictère.

Sans doute, les cas où l'ictère est constant dès la naissance, ne sont pas les plus fréquents, ils n'atteignent même pas 50 % d'après Chalier et on a pu décrire ainsi des ictères du « type congénital », c'est-à-dire qui lui sont cliniquement rattachés, mais ayant apparu plus ou moins tard après la naissance, tantôt vers 3 ans, tantôt à 11 ou 15 ans, quelquefois aussi à l'occasion d'une affection grave ou d'une cause banale. Dans un cas de Huber, c'est au décours d'une pleurésie que l'ictère fait son apparition ; dans une des observations rapportées au début de ce travail, c'est une fièvre typhoïde qui est le point de départ de l'ictère.

Mais, ne s'agit-il point, quelquefois du moins d'ictère acquis dans le jeune âge, d'ictère juvénile précoce ? Cette

hypothèse ne serait-elle pas d'autant plus admissible, que le tableau clinique ne cadre pas rigoureusement avec l'un ou l'autre type d'ictère hémolytique?

Tel est le cas de Sabrasez et Bénech : il s'agit d'une forme pseudo-congénitale indiscutablement acquise dans la première enfance, en nourrice et qui tient à la fois du type Chauffard et du type Widal.

Quoi qu'il en soit, chez notre malade, le caractère congénital, sans être absolument prouvé, paraît probable, étant donné l'état anémique antérieur; celui-ci tenait, vraisemblablement, à une hémolyse latente et modérée qui n'était pas susceptible, à elle seule, de créer l'ictère; comme si, l'excès de déchets pigmentaires, d'origine hémolytique, était encore compensé par l'élimination pléiochromique biliaire. A propos d'un cas analogue, Chauffard et Troisier estiment que l'élimination et la destruction restent proportionnées à leur taux de production et que, durant toute cette phase anémique, le malade reste en période de compensation.

Quant au caractère *familial,* qui est parfaitement établi et typique dans les observations rappelées dans l'introduction, il fait complètement défaut chez notre malade: ni dans les ascendants, ni chez les collatéraux, nous n'avons enregistré un état, sinon franchement ictérique, du moins anémique.

Minkowski et après lui de nombreux auteurs, ont signalé l'importance du caractère familial, mais, dans des cas morbides identiques, d'autres auteurs ne l'ont pas retrouvé (Jacob et Lévy Valensi, Legendre et Brulé, Sabrasez et Dubourg). Par contre, il n'est pas étonnant de le voir faire toujours défaut, dans les formes pseudo-congénitales ou acquises, quoique plusieurs auteurs, Campani et Ferrari notamment, Massaglia et Tarabini aient

fait connaître des cas acquis et familiaux chez des enfants de 4 à 5 ans. Pour Chalier, l'ictère familial peut ne pas toujours être émolytique, chez les membres d'une même famille. Il rapporte l'exemple d'une famille, dans laquelle, à côté de trois enfants présentant un syndrome hémolytique certain, deux autres sont des cholémiques acholuriques sans fragilité globulaire.

Le caractère familial, en effet, se rencontre dans des cas où l'ictère est d'origine hépatique. MM. Olmer et Payan ont rapporté à ce sujet deux observations concernant deux membres d'une même famille : il s'agit de cirrhose biliaire familiale typique, sans modification de la résistance globulaire. (*Marseille Médical*, 1er mai 1913.)

Le fait unique qui frappe à première vue à l'examen de la malade, c'est *l'absence de l'ictère franc,* foncé même, qu'a décrit Chauffard. A son entrée, elle est subictérique, les muqueuses conjonctivales révélant nettement un teint jaunâtre, mais, à quelques jours de là, toute trace d'ictère fait totalement défaut, au niveau des téguments et des muqueuses. Ce n'est pas là non plus, la teinte jaune d'or, ni l'allure assez stable, que Chalier, dans sa thèse, assigne aux ictériques hémolytiques. Avec cet ictère fruste, variable, on note, comme dans tous les ictères d'origine sanguine, l'absence complète des signes d'imprégnation biliaire : ni xanthélasma, ni bradycardie, ni prurit.

Les matières fécales n'ont jamais été décolorées. On signale souvent une coloration très foncée, en rapport avec la pléiochromie biliaire et se produisant par à-coups, comme s'il s'agissait de véritables décharges de stercobiline. Nous n'avons rien noté de semblable, dans ce cas.

Les urines sont d'abondance normale. Leur coloration

légèrement foncée. Elles n'ont jamais renfermé de sels biliaires : les réactions de Hay et de Pettehoffer sont négatives. L'épreuve des hémoconies de MM. Lemierre et Brulé mettrait encore en évidence l'absence de rétention des sels biliaires. Cette absence est un caractère extrêmement important, qui ne doit jamais faire défaut. A titre exceptionnel, on a vu signaler la présence de sels biliaires, dans un cas d'ictère hémolytique rapporté par Sabrasez, Murat et Mougneau ; mais il s'agit de l'association à l'ictère hémolytique, d'un ictère hépatogène qui, d'après ces auteurs, était lui-même fonction de l'hématolyse exagérée.

En général, il n'y a pas non plus de pigments biliaires. On peut seulement les déceler, au moment des poussées de déglobulisation. Il se fait donc une véritable rétention biliaire dissociée, rétention qui n'est pas le fait d'une lésion de la cellule hépatique, mais résulte d'une formation excessive de pigments biliaires, aux dépens de l'hémoglobine libérée par l'hématolyse. C'est la bilirubine, ainsi produite en excès, en dehors du foie (biligénie extra-hépatique de Widal, Abrami et Brulé) qui s'accumule dans l'organisme et la rétention biliaire porte sur le pigment seul ; c'est une « cholémie purement pigmentaire », selon l'expression de Widal.

A ce point de vue, il importe de ne pas s'en laisser imposer pour un syndrome hémolytique en présence d'ictères dissociés, tels que les ont décrits Lemierre et Brulé, au cours de certaines affections hépatiques. Dans ce cas, la rétention isolée des pigments est passagère et succède le plus souvent, soit à une rétention biliaire totale, soit à une rétention portant uniquement sur les sels.

L'urobilinurie est constante comme dans tous les ictères acholuriques. Elle est le témoin d'une urobilinémie ou

d'une bilirubinémie coexistante, traduisant seulement un faible degré de rétention biliaire quelle que soit l'origine de celle-ci, hémolytique ou hépatique. Elle n'a pas fait défaut dans notre cas, jusqu'au jour où une amélioration notable s'est produite.

La cholestérine dans le sang est normale et abaissée dans quelques cas; mais il n'y a jamais d'hypocholestérinémie révélant un trouble fonctionnel hépatique et caractérisant tous les ictères par rétention. Nous n'avons pu chercher la cholestérinémie chez notre malade.

La *splénomégalie* revêt, dans le cas qui nous occupe une place importante. C'est elle qui a tout d'abord attiré l'attention et fait rechercher, par les examens de laboratoire, le processus hémolytique. Elle est gênante pour la malade, qui accuse de la pesanteur dans l'hypochondre gauche et atteint les dimensions de 22 centimètres de long sur 16 centimètres de large. On l'a vue dépasser ces limites et provoquer, dans le cas de Fournier et Joltrain, une augmentation considérable du volume du ventre et une véritable gêne mécanique. La consistance de l'organe est ferme, sa surface régulière; tous ces caractères sont habituels dans les formes congénitales, mais, il est important de noter ici, les variations de l'hypertrophie splénique qui a suivi une marche parallèle à l'évolution de la maladie: c'est ainsi qu'après un traitement local efficace, nous avons vu son volume diminuer progressivement, tandis que l'ictère se faisait de plus en plus rare dans son apparition, de plus en plus atténué et que la formule sanguine s'améliorait considérablement.

Il semble évidemment, que cette splénomégalie, soit le primum movens d'un processus pathogénique, qui est à la base du syndrome hémolytique. mais qui échappe encore dans sa cause première.

L'hépatomégalie légère a été signalée dans quelques ictères congénitaux, mais nous avons trouvé un foie normal. Il n'y a jamais eu, d'autre part, le moindre signe d'insuffisance hépatique.

Nous n'avons pas observé, non plus, de crises douloureuses: Les accidents paroxystiques douloureux rentrent dans la symptomatologie classique des ictères hémolytiques congénitaux. Minkowski avait déjà relaté des crises épigastriques ou vésiculaires. Ces crises sont dues à l'hyperproduction de bilirubine, aux dépens de l'hémoglobine libérée en excès par l'hémolyse. et à sa précipitation sous forme de bilirubinate de chaux, constituant des calculs pigmentaires. Etant donné que la bilirubinémie est modérée dans notre cas, il n'est pas étonnant de voir ce symptôme faire défaut. Nous avons retrouvé, dans l'histoire de la malade, seulement quelques phénomènes douloureux répondant à la poussée d'hypersplénie constatée au cours de sa première hospitalisation. Dans la suite, la malade accuse bien quelques douleurs dans l'hypochondre droit, survenant subitement et disparaissant au repos. Mais, il s'agit de phénomènes très atténués, que nous n'avons pas pu contrôler.

Enfin, le *syndrome anémique* complète ce tableau: le teint est blafard, décoloré; les muqueuses sont exsangues et masquent le très léger degré d'ictère, les souffles anémiques ne font pas défaut. Dans les descriptions de Chauffard, au contraire, l'anémie ne se révèle que par les troubles fonctionnels qui l'accompagnent: vertiges, bourdonnements d'oreille, souffle anorganique à la base, souffle veineux du cou, dyspnée, palpitations. L'examen du sang vient alors confirmer son existence.

Au point de vue *hématologique,* nous avons retrouvé

tous les signes habituels: la fragilité globulaire fait partie intégrante du syndrome hématique. Ehni et Alexieff, et d'autres auteurs ensuite l'ont signalée dans quelques cas d'anémie à type pernicieux; mais, peut-être convient-il précisément d'assimiler ces cas au syndrome hémolytique. Cette fragilité se traduit, dans notre observation, par une hémolyse à 0,60. Elle paraît être restée constante, parfois on l'a vue redevenir sensiblement normale, aux phases d'amélioration de la maladie. Sa disparition après le traitement radiothérapique, ne nous permettra donc pas de conclure trop vite à une guérison complète.

La numération globulaire confirme l'anémie, en révélant des chiffres voisins de 2.000.000. L'anisocytose et la poikylocytose sont notées à chaque examen.

La microcythémie ne fait pas défaut.

La recherche des hématies granuleuses montre, presque toujours une augmentation notable. Celle-ci est, en général, plus accentuée que dans notre cas (1 %). Elle atteint fréquemment 18 à 20 %. Elle manque totalement dans les ictères par rétention. C'est un élément de différenciation important des deux processus ictérigènes, hépatique et sanguin. On la retrouve aussi, dans le type acquis de Widal et même dans les ictères hémolysiniques de Chauffard et Troisier. Dans certaines anémies graves, elle apparaît encore, mais toujours, elle traduit un effort de rénovation globulaire, témoin indirect de l'hémolyse.

L'auto-agglutination des hématies, stigmate important des ictères hémolytiques acquis, ne s'est pas produite.

L'équilibre leucocytaire n'est pas troublé. On a signalé quelquefois une légère éosinophilie; en fait, nous l'avons vue, chez notre malade, atteindre 3 %, ce qui est un peu au-dessus de la normale. Les signes classiques de réaction médullaire font défaut: ni myélocytose, ni hématies

nucléées, mais, pour certains auteurs, la présence des hématies granuleuses révèle déjà une suractivité médullaire.

Le sérum ne possède pas de pouvoir hémolytique, cependant, au cours d'un examen, nous notons un certain pouvoir hémolytique pour les hématies d'un autre sang. Huber a signalé plusieurs cas dans lesquels il vit apparaître passagèrement une isolysine dans le sérum de ses malades. Par contre, nous n'avons jamais vu signaler d'autolysine.

Enfin, le sérum s'est montré nettement ictérique, chez notre malade, confirmant ainsi la rétention pigmentaire que l'examen objectif aurait pu laisser passer inaperçue à certains moments.

L'évolution de la maladie est essentiellement chronique. Il n'y a pas d'évolution par à-coups brusques, pas de crises douloureuses notables. Il est vraisemblable que c'est une déglobulisation plus intense, une exagération du processus, jusqu'alors latent, coïncidant avec des phénomènes bronchitiques aigus, qui semble avoir ouvert la scène, en février 1921, et marqué le début, plus apparent que réel, de la maladie.

Dans le courant de février, après deux séances de radiothérapie, on assiste à une nouvelle phase aiguë, compliquée d'ictère, de phénomènes douloureux et de péritonisme; mais ces faits sont imputables au traitement et non pas à l'évolution naturelle de l'affection.

En résumé, cette observation se rattache, par ses caractères hématologiques, aux ictères hémolytiques congénitaux. Ses caractères cliniques attirent notre attention par leur allure spéciale. Nous notons: *a*) l'importance considérable de la splénomégalie, son évolution parallèle à l'anémie et à la marche de la maladie, *b*) une anémie

plus marquée que de coutume, *c*) un ictère très atténué, très inconstant, semblant constituer un symptôme de second ordre et alternant avec des périodes anictériques plus ou moins longues.

Si nous considérons maintenant, dans leur ensemble, les quelques observations que nous avons résumées, nous retrouvons encore les mêmes caractères essentiels: un syndrome hématologique caractérisé surtout par la fragilité globulaire; une splénomégalie considérable, accompagnée d'anémie marquée et laissant presque inaperçu le symptôme ictère. Presque toujours, celui-ci s'installe tardivement, il reste variable dans son intensité, quoique toujours atténué et il disparaît parfois. Ce sont ces modifications de l'ictère qui s'observent fréquemment, dans la forme acquise, où l'anémie à évolution souvent progressive et grave, constitue le signe capital.

Cet ensemble clinique se retrouve encore dans la *splénomégalie hémolytique*, décrite par Banti, dans la *Semaine médicale* du 7 juin 1912, comme une modalité nouvelle. Il nous semble qu'il y a lieu de ne pas considérer ces formes, comme des entités morbides propres, mais de les rattacher au syndrome nosographique de Chauffard, Widal et leurs élèves, en les présentant comme des formes de passage.

Cependant, étant données l'importance clinique de la splénomégalie et les variations parallèles de celle-ci avec l'état anémique, la dénomination de Banti exprime avec plus d'opportunité le caractère essentiel de la maladie.

CHAPITRE III

Relations morbides du syndrome hémolytique congénital

Si l'on envisage certaines données cliniques de l'ictère hémolytique congénital, on peut le rapprocher de quelques états morbides, avec lesquels il paraît utile de préciser ses rapports exacts.

L'ictère chronique infectieux splénomégalique, décrit par Hayem, comprenait certainement, dans son cadre, un bon nombre d'ictères hémolytiques. Quelques symptômes capitaux caractérisaient la maladie : *a*) un ictère chronique, *b*) une anémie plus ou moins prononcée, *c*) une hypertrophie considérable de la rate et une légère hypertrophie du foie, *d*) des urines urobilinuriques et sans pigments. Mais, l'auteur refusa de reconnaître l'existence constante de la fragilité globulaire à l'origine de ce processus, même lorsque MM. Vaquez et Giroux, revoyant plus tard deux des cinq malades qu'il avait lui-même observés, mirent en évidence, chez ces derniers, la diminution de résistance globulaire.

Après la description de Hayem, en 1900, MM. Gilbert et Lereboullet rattachaient l'ictère chronique splénomégalique à la grande famille des ictère acholuriques. L'on ne peut cependant pas considérer comme hémolytique,

tout ictère acholurique: la *cholémie familiale* et l'*ictère chronique simple* représentent les deux termes d'une entité morbide absolument distincte du syndrome hémolytique.

Or, s'il est vrai que la cholémie avec le caractère familial, le subictère chronique, l'urobilinurie qui la caractérisent, rappelle certaines formes frustes de l'ictère de Chauffard, il est admis, par la plupart des auteurs, qu'il s'agit là, d'un processus différent, non seulement au point de vue clinique, mais pathogénique.

Chalier et avec lui Cade considèrent qu'il y a des relations étroites entre ces deux états, et pour eux, l'ictère hémolytique n'est que l'exagération de la cholémie familiale. Cependant, les recherches d'Abrami et Brulé semblent trancher définitivement le débat, en montrant que: « Dans la cholémie, il n'y a ni anémie, ni fragilité globulaire, ni hématies granuleuses; il y a des sels biliaires dans les urines, il y a de l'hypercholestérinémie », caractères essentiels des ictères hépatiques, qui s'opposent absolument à ceux des ictères d'origine sanguine.

Quant à l'ictère chronique simple, il représente un type plus net, plus franc, d'ictère acholurique; il existe indépendamment de tout processus hémolytique.

Le caractère familial de l'ictère hémolytique, joint à d'autres données cliniques, a permis de rapprocher de cette affection certaines formes de *cirrhoses biliaires;* on a même considéré l'ictère hémolytique, comme une forme de transition, entre l'ictère chronique splénomégalique de Hayem et la maladie de Hanot. On se basait, en effet, non seulement sur le caractère familial de certaines maladies de Hanot (observations de Osler et Hasenclever, d'Olmer et Payan), sur les antécédents ictériques et héréditaires souvent, mais encore sur l'importance des manifestations

spléniques primitives, dans certains cas (formes méta-splénomégaliques de Chauffard), sur l'évolution chronique et torpide, sans altération de la santé, enfin et surtout, sur l'existence de formes hémolytiques de la maladie de Hanot, bien que celles-ci semblent exceptionnelles (Castaigne et Chiray, Maladies du foie, 1907 ; Olmer et Payan, in Thèse Payan, Montpellier, 1913).

A ces données, s'ajoutent les recherches de Gauckler, qui a provoqué l'hémolyse expérimentale par le toluylène-diamine et constaté, dans quelques cas (3 sur 4) un début de cirrhose hépatique d'origine périangiocholitique, première étape de la cirrhose biliaire. Il est établi aujourd'hui que le toluylène-diamine, tout en provoquant l'hémolyse, possède une action directe sur le foie.

Quant aux données cliniques, outre le caractère familial commun à bien d'autres affections hépatiques n'ayant aucun rapport avec l'hémolyse, l'argument le plus important serait, peut-être, l'existence de formes de transition, représentées par les variétés hémolytiques de la maladie de Hanot. Mais, dans ces cas, on peut se demander, jusqu'à quel point la destruction globulaire interviendrait, comme cause provocatrice des lésions cirrhotiques et si la fragilité globulaire constituerait vraiment un trait d'union entre les deux processus. Il n'est pas démontré expérimentalement, que l'érythrolyse seule soit susceptible de provoquer une cirrhose biliaire. Dans les observations citées précédemment, il s'agit plutôt d'une infection biliaire greffée secondairement sur un syndrome hémolytique. La destruction globulaire se borne, probablement, à favoriser la localisation infectieuse sur la cellule hépatique surmenée par l'élaboration des pigments surabondants.

L'*anémie splénique* et la *maladie de Banti* s'éloignent absolument de l'ictère hémolytique congénital. Les signes

hématologiques (diminution du nombre des hématies et surtout diminution plus forte de l'hémoglobine, leucopénie) joints à la splénomégalie énorme, aux accidents hémorragiques, caractérisent la première. La maladie de Banti avec ses trois phases cliniques aboutissant à la période ascitique et cirrhotique, ne prête guère à confusion. Dans les deux cas, l'évolution rapide progressive, vers la cachexie et la mort s'oppose à l'allure stable et latente du syndrome de Chauffard.

D'autre part, malgré quelques ressemblances séméiologiques apparentes, les données anatomopathologiques révèlent des lésions de fibro-adénie qui s'opposent absolument aux lésions histologiques que Vaquez et Aubertin ont décrites dans la rate hémolytique, sous le nom de « rate macrophagique ».

L'*anémie pernicieuse* présente des rapports étroits dans certaines formes tout au moins, avec l'ictère hémolytique primitif. Syllaba signale le premier une forme ictérique d'anémie pernicieuse. Il montre que l'ictère, conséquence de la bilirubinémie, peut être « un signe essentiel du processus morbide dont l'anémie est le signe fondamental ».

L'auteur signale également la participation des organes hématopoiétiques.

De nouveaux faits sont venus confirmer ces notions, et en particulier les deux observations de Chauffard et Lœderich, puis l'observation de Courtois-Suffit et Féraud. D'autre part, on a observé, à plusieurs reprises, des ictères hémolytiques évoluant vers l'anémie pernicieuse. Le malade de Gilbert, Chabrol et Bénard en est un exemple; le fait paraît d'autant plus démonstratif, qu'il s'agit d'une forme congénitale, familiale et héréditaire.

Ehni et Alexieff, après eux Widal, Wiesenbach et May,

ont signalé, dans les anémies pernicieuses, soit une diminution de la résistance des hématies déplasmatisées, qui fait absolument défaut dans les anémies symptomatiques transitoires; soit la présence d'hémolysines libres dans le sérum (isolysines ou exceptionnellement autolysines).

Rosenthal et Meyer apportent un fait de plus, en montrant l'absence d'hypercholestérinémie dans les anémies pernicieuse à forme ictérique.

Il semble bien, en définitive, qu'un même processus de déglobulisation se retrouve à la base des deux syndromes qui relèveraient l'un et l'autre de l'hyperhémolyse. D'ailleurs, les résultats favorables assez nombreux de la splénectomie, dans l'anémie pernicieuse, tendent bien à confirmer ces conceptions.

CHAPITRE IV

Considérations étiologiques

Si l'on sait parfaitement reconnaître, aujourd'hui, les symptômes cliniques et hématologiques des ictères hémolytiques congénitaux, si l'on peut les différencier nettement d'affections similaires, en apparence, ou leur rattacher, au contraire, d'autres phénomènes morbides, on est, par contre, bien souvent dans l'embarras, lorsqu'il s'agit d'en établir la cause initiale.

On a pu, dans un grand nombre de formes acquises, incriminer tour à tour des maladies infectieuses, des intoxications, plus rarement le cancer de l'estomac, la cirrhose alcoolique, la lombricose, l'ankylostomiase, etc. Mais, il n'en va pas de même, dans les formes congénitales et dans quelques formes acquises, dites cryptogénétiques. L'hypothèse d'une *origine parasitaire* a été envisagée.

A la Société médicale des Hôpitaux de Paris, le 9 juillet 1920, M. Reynaud signale dans le sang d'un malade atteint d'ictère splénomégalique hémolytique et familial, la présence d'éléments figurés endoglobulaires. Il se demande si ce sont là des éléments cellulaires, ou nucléaires, ou si ce sont des éléments vivants et parasites; il ne peut malheureusement pas résoudre la question.

M. Hayem a, lui aussi, soulevé l'hypothèse d'une telle origine.

Lœper, se basant sur des caractères purement cliniques, à propos d'une forme congénitale évoluant par crises, soupçonne l'origine infectieuse, ou plutôt parasitaire : « elle sent le parasite », dit-il. Il invoque, en faveur de cette idée, l'anémie si marquée, l'atteinte des éléments du sang, la rapprochant des anémies parasitaires ; l'évolution par crises donnant à l'affection l'allure cyclique d'une parasitose ; enfin, les résultats favorables d'une médication antiparasitaire, sous forme de traitement arsenical. Mais, les recherches et inoculations au cobaye sont restées négatives et laissent l'hypothèse invérifiée.

M. Brulé ne se rallie pas à l'idée du parasitisme. Les corpuscules de M. Reynaud ne représentent pour lui, jusqu'à plus ample informé, que des débris nucléaires se rapprochant des corps de Jolly.

En cherchant à établir, pour le cas que nous avons observé, un diagnostic étiologique, nous nous sommes demandé, si les spirochètes de Inada et Ito ne pourraient pas être en cause.

La *spirochétose* peut tout faire en matière d'ictère, depuis les formes graves, nerveuses, urémiques ou hépatiques, jusqu'aux formes catarrhales et apyrétiques. Nous serions en présence, par exemple, d'une spirochétose à forme latente, insidieuse, dont les phases initiales auraient passées inaperçues pour aboutir à la phase anémique actuelle. Il faudrait alors, ne plus tenir compte du passé pathologique de la malade et vraisemblablement faire remonter l'affection à quelques mois.

Cliniquement, cette hypothèse était peu probable et les données hématologiques semblaient assez convaincantes. Cependant, Garnier et Reylli signalent que, dans certaines formes de la spirochétose, à la phase anémique, la résistance globulaire aux solutions salées hypotoniques,

diminue notablement et ils ajoutent que la résistance globulaire à la saponine, jusque là diminuée, redevient normale; il y a inversion et entrecroisement des courbes de résistance. En même temps, le subictère persiste, mais l'anémie s'accentue; il y a de la leucocytose avec polynucléaires, de l'éosinophilie et enfin les pigments biliaires manquent dans l'urine.

C'est bien un peu là, la physionomie clinique que nous avons envisagée chez notre malade.

Ajoutant encore à cet ensemble, May a décrit, au cours de l'ictère hémolytique vrai, la dissociation des résistances globulaires à la saponine et aux solutions salées hypotoniques.

Mais, au cours d'une spirochétose, la rate n'augmente pas de volume d'une façon constante, la déglobulisation ne s'accentue pas, les hématies granuleuses restent rares. Il ne faut donc pas supposer l'intervention d'un processus hémolytique dans la production de ces phénomènes morbides. Ceux-ci restent, en plus grande partie, sous la dépendance de l'activité hépatique, la déglobulisation ne jouant qu'un rôle restreint.

Quoi qu'il en soit, chez notre malade, un séro-diagnostic a été pratiqué. Son résultat négatif est venu dissiper tous les doutes, si doute il y avait.

En l'absence de toute autre notion étiologique, nous avons cherché d'autres facteurs possibles: la plupart des auteurs admettent aujourd'hui le rôle prépondérant de la syphilis, dans l'étiologie des ictères hémolytiques.

Dès les premières recherches sur les ictères hémolytiques acquis, on entrevoit déjà son importance. Gaucher et Giroux sont les premiers à l'établir; pour eux, le véritable ictère syphilitique secondaire serait un ictère san-

guin; les ictères biliaires, qui se rencontrent à la même période, sont des ictères juxtaposés à la syphilis et indépendants.

Il n'en est pas de même, dans la forme congénitale du syndrome hémolytique. Lorsque Hayem décrivit son ictère infectieux splénomégalique, il supposait, à l'origine de ce syndrome, une affection intestinale, due probablement à l'entérocoque. Quelques années plus tard, il mit en cause l'hérédo-syphilis.

Fournier apporte un nouveau fait à l'appui. Mais, ce sont surtout les travaux de Chauffard, publiés dans les *Annales de Médecine*, et la thèse de son élève Huber, qui marquent une phase nouvelle et décisive dans l'étiologie des ictères hémolytiques congénitaux; deux grands facteurs entrent en ligne de compte, l'hérédo-syphilis et la tuberculose.

Chez notre malade, nous n'avons absolument aucun stigmate de syphilis héréditaire. Le Wassermann pratiqué deux fois, est deux fois négatifs. Dans la famille, les recherches dans ce sens sont vaines; il y a bien à signaler chez la mère quatre fausses couches, mais à intervalles espacés et entre chacune d'elles huit grossesses normales et toutes menées à terme. Aucun commémoratif d'accidents spécifiques, aucune lésion apparente ne sont à signaler. Le Wassermann est négatif. Une sœur présente quelques signes de rachitisme accompgnés de lésions pulmonaires latentes. Le Wassermann chez elle, est encore négatif.

Il semble donc difficile de soupçonner la spécificité à l'origine de cette affection.

Mais, si dans un grand nombre de cas d'ictères hémolytiques congénitaux, l'hérédo-syphilis apparaît évidente, il ne faut pas oublier que Chauffard estime « qu'à un mo-

ment donné le stigmate hématologique est fixé et se transmet indépendamment de l'hérédo-syphilis ». Le Wassermann même peut, à ce moment là, faire défaut, les lésions spécifiques apparentes sont absentes et le syndrome se présente comme une affection cryptogénétique sans trahir l'origine causale. Seul le caractère familial révèlerait alors la transmissibilité qui peut-être est le propre de la syphilis. C'est dans ce sens que Huber conclut, dans sa thèse, quand il dit: « C'est à l'hérédo-syphilis qu'il faudrait surtout penser, quand le syndrome est héréditaire et familial ».

Le cas que nous étudions n'est ni héréditaire, ni familial. C'est une raison de plus nous permettant, semble-t-il, d'exclure la syphilis du diagnostic étiologique.

Mais, les antécédents personnels de la malade, les antécédents collatéraux en l'absence de toute autre notion causale plaident en faveur d'une tuberculose latente, constituant la base du syndrome hémolytique.

On connaît quelques cas d'*ictère hémolytique tuberculeux* par fragilité globulaire.

Landouzy présente, dans une communication à l'Académie de Médecine, en 1910, un cas d'ictère hémolytique évoluant au cours d'une tuberculose et soulève ainsi l'hypothèse de l'origine bacillaire de certains syndromes hémolytiques. Bien qu'il ne s'agisse pas, dans ce cas, d'une forme congénitale nette, la fragilité globulaire constitue le principal signe hématologique auquel se joignent le subictère et l'anémie. L'auteur admet que le bacille de Koch produit une hémolysine qui se fixant sur les globules rouges en diminue la résistance.

Le cas de Sabrasez et Dubourg réalise le type du syndrome congénital, non familial au cours d'une tuberculose occulte.

Parmi les auteurs italiens Jona reconnaît l'ictère hémolytique tuberculeux, bien que constituant un syndrome rare. Faginolli étudie deux cas d'ictères hémolytiques manifestement rattachés à l'infection tuberculeuse.

Maïs, pour L. Bernard et André Cain ces cas sont rares et ne relèvent pas en réalité de la tuberculose; ils n'ont, avec elle, que des rapports indirects. La résistance globulaire serait toujours normale chez les tuberculeux et l'on noterait même son augmentation dans les formes anémiques accentuées. Il s'agirait donc de deux processus distincts évoluant côte à côte, l'un tuberculeux, l'autre hémolytique, n'ayant de commun que leur coexistence ou s'aggravant peut-être l'un l'autre.

Pourtant, étant donnée la sidérose splénique si fréquemment reconnue à l'autopsie des tuberculeux, on peut admettre que les tuberculeux font, dans leur rate, une destruction globulaire pathologique. Si cette destruction vient à s'exagérer, le syndrome hémolytique est réalisé.

Il est difficile, en l'espèce, de prendre délibérément parti; cependant tout en faisant des réserves et en l'absence de toute autre cause évidente, il nous semble permis de suspecter l'intervention d'un processus tuberculeux.

A défaut d'étiologie évidente, du moins pourrait-on espérer découvrir à la base des ictères hémolytiques un mécanisme pathogénique certain. Mais, sur ce terrain, non plus, l'accord n'est pas fait et les opinions divergent. Deux thèses sont encore en présence: nous mentionnerons seulement la théorie hépatique de Hayem, qui est aujourd'hui complètement abandonnée, dans laquelle la fragilité globulaire n'est qu'accessoire et inconstante et la splénomégalie toujours secondaire.

Ce dernier point de vue a été repris par Widal et ses élèves, défenseurs de la *théorie hématogène*. Il s'agirait, d'après ces auteurs: « d'une dystrophie native des hématies, d'une sorte de stigmate de dégénérescence hématique, transmissible héréditairement chez les congénitaux ».

Cette lésion primitive du globule rouge aboutit à l'hémolyse, d'où mise en liberté d'hémoglobine qui se transformerait en bilirubine dans le torrent circulatoire (ainsi que le prouvent les expérimentations de biligénie hémolytique locale) et qui arriverait en masse à la cellule hépatique. Celle-ci, surmenée, ne suffit plus à éliminer tout le pigment, d'où passage dans le sérum du pigment en excès, tandis que le fer mis en liberté se rassemble dans la rate qui multiplie ses réserves et s'hypertrophie.

En face de cette théorie se classe la *théorie splénogène* émise par Minkowski lui-même. Strumpell, auparavant (1872), à propos d'un cas d'anémie splénique, avait déjà entrevu l'action de la rate dans le processus de déglobulisation. Pour les partisans de cette théorie, le rôle de la rate peut être diversement interprété: pour les uns, elle modifie les globules à leur passage dans la pulpe; pour d'autres, elle secrète une hémolysine; pour d'autres enfin, elle trouble l'activité médullaire qui produit des hématies fragilisées et imparfaites. Aucune des recherches entreprises n'est venue prouver d'une façon absolue et irréfutable les propriétés hémolytiques de la rate. La plupart des expérimentations de Gilbert, Chabrol et Bénard, de Wolf, puis de Banti, à l'étranger, ont été réfutées par les résultats contradictoires des travaux de Achard, Foix et Salin, de Widal et ses élèves et de Brulé en particulier.

De toutes ces discussions n'est point née la lumière. La pathogénie des ictères hémolytiques est loin d'être élucidée.

Il nous semble cependant, dans les formes que nous avons envisagées, tout au moins, et en nous plaçant à un point de vue purement clinique que le phénomène primordial et constant demeure la splénomégalie.

D'autre part, ces variations parallèles à l'altération de l'état général, les modifications de l'anémie et de la résistance globulaire, enfin le résultat favorable qu'apporte, en certains cas, un traitement s'adressant directement à la rate, nous font pencher en faveur de la splénhémolyse.

CHAPITRE V

Traitement

Notre ignorance étiologique en présence de la plupart des ictères hémolytiques congénitaux ne permet pas de recourir à une médication spécifique. D'ailleurs, même dans les formes liées d'une façon évidente à l'hérédo-syphilis, l'inefficacité du traitement est absolue.

On s'est donc borné à une *médication symptomatique*, en utilisant, soit des agents prétendus antihémolytiques (arsenic, chlorure de calcium, cholestérine), soit des agents susceptibles de lutter contre l'anémie (fer, opothérapie médullaire, sérum hémopoiétique).

La cholestérine a été employée surtout dans les formes accompagnées d'hypocholestérinémie. Oulmont et Boidin ont vu la cholestérine corriger passagèrement la fragilité globulaire. Elle a été essayée chez notre malade, mais sans résultat net.

Le traitement ferrugineux est le plus employé et réussit partiellement; en exagérant les réactions hématopoiétiques, il compense les destructions globulaires. On l'emploie souvent sous forme de protoxalate de fer à la dose de 0 gr. 10 à 0 gr. 20 par jour. On l'a employé également en injection intra-musculaire de fer colloïdal.

On a conseillé le sérum hémopoiétique, à titre de stimu-

lateur de l'hématopoièse, en l'associant à la radiothérapie splénique. Quelle qu'elle soit, cette médication symptomatique se heurte à un échec complet dans les formes congénitales. Tout au plus, peut-elle prétendre parer à des crises de déglobulisation plus intenses en aidant la rénovation sanguine.

Pour essayer de trouver un traitement rationnel, il faut s'adresser aux lésions qui sont à la base même du syndrome hémolytique, quelle que soit leur nature.

En partant des conceptions pathogéniques de Minkowski-Chauffard, il est naturel de chercher à produire une action locale sur la rate, soit par un traitement radiothérapique, soit par un traitement chirurgical.

La *radiothérapie splénique* a été appliquée, chez notre malade, dès le mois de février 1921. Nous avons enregistré des résultats favorables qui méritent d'être signalés.

Il n'existe à notre connaissance que peu de publications de ce genre, concernant les ictères hémolytiques congénitaux.

Dans les ictères hémolytiques acquis, le traitement radiothérapique a été appliqué par MM. Barjon et Garnier (de Lyon) en 1914: en deux mois, dix séances de douze à quinze minutes de radiothérapie sur la région splénique ont bien amené une régression de l'ictère, la disparition des crises abdominales, mais, tant au point de vue splénomégalique qu'au point de vue hématologique, les résultats sont peu favorables; la rate mesurait après le traitement 31 centimètres au lieu de 29 centimètres dans sa plus grande longueur; le nombre des globules rouges s'était abaissé de 3.428.000 à 2.653.000; la résistance globulaire de H: 0,48 antérieurement était passée à H: 0,54.

Chez les deux malades de Parisot et Heuilly, il s'agit d'ictères hémolytiques congénitaux. Le traitement a amené une guérison semblant définitive.

Pour la première malade, ils ont fait en une semaine trois séances de quinze minutes. A la suite de la dernière s'est produit une crise de déglobulisation assez intense: la splénomégalie s'accrut, l'ictère se fonça, les globules rouges diminuèrent de 1 million. Ces phénomènes s'amendèrent en quelques jours.

Le mois suivant, trois séances de sept minutes chacune furent pratiquées en une semaine. Dans la suite, on multiplia les applications, mais avec un plus grand intervalle entre chaque séance (un peu moins de deux séances par semaine). Quatre mois après, les séances devinrent quotidiennes.

Au total, trente-deux séances. L'état général s'est amélioré considérablement: le nombre des globules rouges est porté de 2.376.000 à 3.876.000; la résistance globulaire de H: 0.83 à H: 0,50.

Chez la seconde malade, les applications de radiothérapie sont poursuivies pendant huit mois consécutifs. Après la deuxième séance, à quatre jours d'intervalle de la première, on note une réaction analogue à la précédente, mais plus atténuée et disparaissant rapidement. Le traitement fut poursuivi, à raison de une séance de deux minutes par semaine, pendant un mois. Les mois suivants, on fit d'abord deux séances de cinq minutes par semaine, et de dix minutes ensuite. Au total, une soixantaine de séances ont été pratiquées.

Les résultats sont les suivants; au point de vue hématologique: le nombre des globules rouges atteint 4.500.000 au lieu de 2.000.000; les hématies granuleuses 4 %, au lieu de 18 %; la résistance globulaire 0,46, au lieu de 0,70.

Depuis ces deux observations, nous n'avons pas trouvé de nouveaux cas heureux publiés en France.

Le professeur Guisepe Jona (de Venise) rapporte en 1916 une guérison complète chez un malade atteint d'ictère hémolytique splénomégalique primitif. Le malade a été soumis à vingt et une séances de rayons X, faites par séries de trois, à intervalles espacés, chaque séance durant quinze minutes.

L'auteur considère le sujet comme parfaitement guéri, depuis plus de trois ans.

Chez notre malade, les deux premières séances ont été pratiquées à deux jours d'intervalle et avec des doses vraisemblablement trop élevées; il s'est produit dans ces conditions une réaction violente, analogue à celles décrites par Parisot et Neuilly.

Deux mois après environ, le traitement radiothérapique est repris. M. le docteur Drevon pratiqua onze séances de radiothérapie splénique du 6 mai au 5 décembre 1921. Les séances furent espacées de plus en plus, les doses très petites et très filtrées (1 H. 1/2 à 2 H. environ, sur 6 millimètres d'aluminium).

Aucune crise ne s'est produite, la tolérance de la malade a été parfaite. La rate a diminué progressivement, ainsi que l'anémie, et on a noté en novembre l'apparition des menstruations, jusqu'alors absentes.

Les crises de déglobulisation sont probablement dues à une hémolyse intense par excitation de l'activité physiologique normale de la rate, excitation d'autant plus forte que les irradiations sont plus fréquentes et plus pénétrantes.

Dans la suite, Parisot et Heuilly pensent que l'action destructive des rayons X diminue peu à peu l'activité splénique, d'où régression de l'organe et diminution de

l'hémolyse. Il semble établi expérimentalement que les irradiations ne modifient pas *in vitro* et *in vivo* la résistance globulaire, par action directe sur les globules rouges (expériences de Bergonié et Tribondeau, de Baermann et Linser et de Parisot).

L'influence manifeste de la radiothérapie sur la rate vient donc corroborer avec la notion de splénomégalie hémolysante. C'est un fait de plus à l'appui de la théorie splénique.

Il est probable que les insuccès nombreux dans les tentatives radiothérapiques, dans les ictères hémolytiques, tiennent surtout aux conditions de réalisation encore empiriques.

M. Drevon admet que la rate est excessivement sensible aux doses élevées. Les doses trop fortes donneraient une augmentation de volume de l'organe, peut-être temporaire, mais qu'on peut éviter en irradiant très faiblement. Les résultats seraient aussi bons, au point de vue de l'hypertrophie splénique, et probablement meilleurs au point de vue général. Il faut également faire intervenir un coefficient de réceptivité individuelle. C'est là une affaire de tâtonnement qui nécessite une grande habitude et une extrême prudence, certains malades étant très sensibles à l'action radiothérapique.

A cette méthode prudente et modérée, s'oppose la méthode brutale de l'école allemande. Eugen Rosenthal est partisan de l'emploi des doses massives, dans la radiothérapie splénique. Il utilise « un rayonnement très pénétrant, filtré au travers d'un demi-millimètre de zinc, et fait ainsi absorber à la rate, en une séance, la dose maxima ». Il fait courir ainsi à ses malades des dangers fort graves, en provoquant chez eux des réactions inten-

ses qui furent suivies de décès chez trois des onze malades traités.

Si la radiothérapie profonde, en utilisant des rayons très pénétrants, fournit souvent des avantages considérables et des résultats thérapeutiques merveilleux, il est malheureusement des cas où son emploi doit être redouté.

Lorsque le traitement radiothérapique reste sans effet, il semble que l'on puisse avoir recours au traitement chirurgical: *la splénectomie.*

Cette intervention avait été pratiquée déjà pour traiter la maladie de Banti et l'anémie splénique.

Lewis, et avec lui Herrick et Blacdalles, rapportent, au Congrès de Washington, en mai 1908, plusieurs cas d'anémie splénique guéris par la splénectomie.

Mais cette intervention est de date plus récente dans l'ictère hémolytique. C'est Banti qui la fit pratiquer, un des premiers, en 1911, sur une de ses malades dont nous avons précédemment résumé l'observation. Depuis lors, les faits se sont multipliés et à l'étranger la splénectomie est devenue un traitement de choix.

En France, trois cas seulement ont été publiés: ce sont trois malades de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard, opérés par M. Hartmann. Cependant, en 1907, Vaquez avait fait pratiquer, sans succès, cette intervention dans un cas d'ictère hémolytique splénomégalique. Dans la suite, la splénectomie fut délaissée en France.

Bien que la nature de l'ictère hémolytique soit encore inconnue, il semble cependant, nous l'avons noté précédemment, qu'il faut attribuer à la rate un rôle capital, qui justifie pleinement dans certains cas les tentatives opératoires.

Nous rappellerons quelques-uns des principaux cas publiés à ce sujet.

A l'étranger, notons les observations de Banti, Micheli, Antonelli, Ranzi, Kahn, Exner, Essex Winter, Eppinger, Mühsam, Nobel, Peck, Rosving, Giffin, Urutia, Schneider, Mayo, Ringsing et Rogers.

Banti (*Accad. méd. de fisica di Firenze*, 16 mars 1911), chez la malade, dont nous avons résumé l'observation vit, au bout de quelques jours, le subictère disparaître, ainsi que les phénomènes subjectifs d'anémie; le nombre des hématies s'éleva de 1.613.000 à 3.225.000 Quelques mois plus tard, le nombre des globules rouges atteignait 6.480.000; l'hémoglobine 85 %, au lieu de 25 % avant l'opération; la résistance globulaire redevenait normale (H: 0,46, au lieu de H: 0,60).

Micheli pratique la même opération sur un de ses malades, peu après la communication de Banti. Un mois après l'intervention: disparition de l'ictère; modifications hématologiques: globules rouges: 4.500.000, au lieu de 2.100.000; hémoglobine: 70 %, au lieu de 35 %; résistance globulaire: H: 0,46, au lieu de 0,54; hématies granuleuses normales; légère anisocytose persistante. (*Wien. Klin. Woschensch.*, 7 septembre 1911.)

Antonelli publie l'observation d'un ictère hémolytique avec anémie à type pernicieux traité par la splénectomie; il note l'amélioration clinique manifeste, la disparition des signes hématologiques de perniciosité et la disparition presque complète de l'anémie (globules rouges: 4.000.000, au lieu de 719.000). (*Il policlinico Scz. med.*, fasc. III, IV, V, 1913.)

Ranzi rapporte cinq cas considérablement améliorés par l'intervention. Chez deux de ses malades, le chiffre des globules rouges est rapidement remonté à la normale; l'ictère a complètement disparu. (*Société de pathologie infantile de Vienne*, mai 1913.)

Kahn, en présentant plusieurs ictères hémolytiques congénitaux et familiaux, signale les résultats heureux apportés chez deux d'entre eux par l'intervention: dès les premiers jours, atténuation, puis disparition complète de l'ictère et de l'anémie; la résistance globulaire redevient normale. Par contre, chez deux autres malades, la splénectomie n'a pas donné de résultats. (*XXX^e^ Congrès allemand de médecine interne*, avril 1913.)

Exner a pratiqué deux splénectomies pour ictère hémolytique. L'ictère, qui persistait depuis plusieurs années, rétrocéda en quelques jours chez les deux opérés. (Soc. path. infantile de Vienne, mai 1913.)

Pendl rapporte un cas (forme congénitale) qui, après l'opération, s'améliore considérablement: le nombre des globules rouges atteignit 4.000.000, au lieu de 3.000.000; l'hémoglobine 60 %, au lieu de 41 %. (*Berliner Klinische Woschen.*, 1914, n° 4.)

Essex Winter constate, chez son splénectomisé, la disparition de l'ictère et des douleurs spléniques. Les modifications hématologiques furent les suivantes: globules rouges: 5,365,000, au lieu de 2.710.000; hémoglobine: 84 %, au lieu de 52 %; résistance globulaire normale, au lieu de II: 0,55; disparition des quelques globules rouges nucléés existant ayant l'opération. (*Proceedings of the*

Royal Society of the Medecine, 1913, *Clinical section*, p. 83.)

Eppinger enregistre deux cas de splénectomie suivis de bons résultats: disparition de l'ictère en une semaine; disparition des douleurs et de l'urobilinurie. Chez un de ces malades on note: globules rouges: 3.500.000, au lieu de 1.700.000; hémoglobine: 70 %, au lieu de 35 %. (*Société des médecins de Vienne*, 15 mai 1913; *Berliner Klinische Woschenschrifft*, 1913, n° 94.)

A la Société de médecine interne, le 17 mai 1914, l'auteur rapporte quatre nouveaux cas d'ictère hémolytique, opérés avec le même succès.

Mühsam présente quatorze splénectomisés, avec succès, à la Société de médecine interne et de pédiatrie de Berlin. (*Deutsc Medizin Woschenschrifft*, 19 février 1914, n° 8.)

Nobel, après la splénectomie chez un enfant (type congénital), voit l'ictère disparaître complètement, dix jours après, et l'hémoglobine s'élever à un taux de 71 %, au lieu de 46 %. (*Société de médecine interne de Vienne*, 25 juin 1914.)

Peck relate trois observations de splénectomie dans lesquelles l'ictère a disparu, ainsi que l'urobilinurie, tandis que les caractères hématologiques redevenaient normaux. (*Journ. of the Amer. Medic. Assoc.*, 9 sept. 1916.)

Mayo a pratiqué neuf splénectomies: « Aucune opération, dit-il, ne donne de résultats plus brillants et plus frappants. En vingt-quatre heures, l'ictère commence à disparaître; en quelques jours, le malade a le teint clair;

rapidement l'anémie disparaît et les forces reviennent ». (*Journ. Amer. Med. Assoc.*, 4 mars 1916.)

Rosving rapporte le cas de trois malades, chez lesquels l'anémie disparut, le nombre des globules redevint normal, l'état général s'améliora rapidement. Il ajoute que dans les pays scandinaves on a pratiqué avec succès neuf splénectomies. (*Hospitalstidende*, 7 et 8, 1917.)

Urutia cite un cas de splénomégalie hémolytique guéri par la splénectomie. (Nous n'avons pas pu nous procurer son observation.) (*Surg. Gyn. et Obst.*, Chicago, 1917.)

Giffin, à propos de dix-sept cas d'ictères hémolytiques, mentionne neuf guérisons obtenues chez douze splénectomisés. (*Surg. Gyn. et Obst.*, Chicago, 1917, XXV.)

Schneider publie trois cas de guérison après l'intervention. (*Minnesoto Med. Saint-Paul*, 1919, ii, p. 210.)

Mensing et Rogers préconisent récemment la splénectomie dans l'ictère hémolytique congénital, en s'appuyant sur quelques cas personnels. (*Wisconsin Med. Journ. Milwantrec*, 1921-22, XX, 85.)

En France, après la tentative malheureuse de Vaquez, les trois observations de splénectomie pratiquées avec succès concernent des malades de MM. Gilbert, Chabrol et Bénard, opérés tous trois par M. Hartman.

Le premier malade a été opéré le 12 décembre 1912. Après l'intervention, le nombre des globules rouges s'élevèrent de 1.200.000 à 2.500.000, les signes subjectifs s'améliorèrent, en particulier l'ictère et l'anémie. (Observation in *Presse médicale*, 10 janvier 1914.)

Le deuxième ictérique, depuis sa naissance, présentait un état anémique grave, évoluant vers le type pernicieux. La splénectomie fut pratiquée: l'ictère diminua rapidement et en même temps les signes hématologiques s'améliorèrent; on notait quinze jours après: nombre des globules rouges: 2.850.000, au lieu de 1.870.000; hémoglobine: 65 %, au lieu de 50 %; résistance globulaire: H: 0,60, au lieu de H: 0,76. Au bout de deux mois: globules rouges: 3.620.000; hémoglobine: 61 %; résistance globulaire: H: 0,36. (*Société médicale des hôpitaux*, 25 juillet 1919.)

La troisième avait subi un traitement radiothérapique qui avait provoqué des crises douloureuses.

L'intervention fut pratiquée le 31 mai 1920: le lendemain, l'ictère s'atténua, pour disparaître complètement deux jours après. A l'examen du sang, on constata: globules rouges: 4.250.000, au lieu de 3.920.000; hémoglobine: 12 %, au lieu de 7 %; résistance globulaire redevenue normale. (*Soc. méd. hôp. de Paris*, 28 juin 1920.)

En face de ces nombreux cas, suivis d'une amélioration considérable et parfois de guérison réelle, on trouve quelques interventions moins heureuses. La fragilité globulaire persiste dans les cas de Thursfield, de Kahn et de Kuttner (dans ce dernier, on l'attribua au développement de rates surnuméraires).

Chez le malade de Politzer, les crises douloureuses hépatiques antérieures s'accentuèrent et se multiplièrent.

Roth signale chez un splénectomisé des crises épileptiques graves, consécutives à l'opération, malgré l'amélioration des symptômes hématologiques.

Dans l'observation de Helliot et Kanavel, des crises hémolytiques continuent à se produire après l'intervention.

Enfin, un nombre relativement restreint de splénectomies a entraîné une issue fatale. Nous n'avons trouvé publiés que six cas:

Le malade de Vaquez succomba quelques heures après l'intervention, par suite de difficultés opératoires créées par la périsplénite.

Des phénomènes urémiques emportèrent l'opéré de Box, malgré la régression partielle des symptômes cliniques et hématologiques.

Deux splénectomies, suivies de décès, sont rapportées par Ranzy: dans l'une, la mort survint par état de shock; dans l'autre, par péritonite secondaire à un ulcère duodénal perforé.

Giffin signale deux décès, après splénectomie: l'un au cours de l'opération, l'autre quatre mois après.

Sur les quatre-vingts opérations que nous venons de rapporter, nous avons donc noté six cas mortels, sept cas suivis d'accidents ou sans amélioration, et soixante-sept guérisons.

Nous n'avons pas trouvé, signalée, de récidive, même dans des cas observés plusieurs mois après l'intervention. Ces résultats porteraient:

a) La mortalité à 7,1 % environ, chiffre conforme à celui de Chabrol et Bénard (*Paris médical* du 31 avril 1918), mais supérieur à celui de Miller, qui estime la mortalité moyenne à 4,1 % (*Journ. of Amer. Med. Ass.*, 2 sept. 1916);

b) Les succès à 83 %. Les statistiques italiennes et américaines estiment à 90 % le taux des guérisons.

En somme, dans l'ensemble, la splénectomie est une intervention favorable, dans l'ictère hémolytique congénital et même acquis.

Au point de vue physiologique, elle n'amène pas de trouble notable, ce qui n'amoindrit en rien le rôle hématopoiétique de la rate; il est prouvé expérimentalement que la moelle osseuse et les tissus adénoïdes doivent jouer un rôle de suppléance. On observe bien quelques modifications sanguines: diminution des polynucléaires neutrophiles, augmentation des éosinophiles et des grands mononucléaires. Elles sont consécutives, soit à une altération des organes hématopoiétiques, causée par la maladie, mais persistant après la guérison; soit à une altération initiale de ces organes; soit à d'autres causes mal déterminées. En tous cas, elles n'ont aucun retentissement grave.

Au point de vue clinique, les observations précédentes montrent toute l'efficacité de l'intervention chirurgicale, qui s'oppose nettement au *noli me tangere* de Chauffard.

Cependant, quelle que soit la valeur curative de la splénectomie, elle fait toujours courir un risque au malade, et il semble qu'il y ait lieu de limiter strictement ses indications, dont les principales seront: l'évolution progressive du syndrome hémolytique et l'inefficacité de tout autre thérapeutique, en particulier de la radiothérapie splénique, qui, pratiquée dans les conditions indiquées, peut apporter des améliorations considérables, peut-être des guérisons, sans exposer la vie du malade.

CONCLUSIONS

1° A côté des tableaux cliniques qui schématisent l'ictère hémolytique congénital de Minkowski-Chauffard et l'ictère hémolytique acquis, il existe quelques formes morbides réalisant parfois de véritables types de transition et caractérisées essentiellement par l'importance de la splénomégalie et de l'anémie, le symptôme ictère passant au second plan.

La dénomination de « splénomégalie chronique hémolytique, avec ou sans ictère » semble mieux convenir à ces cas.

2° Nous avons observé une de ces formes avec prédominance de la splénomégalie et de l'anémie et longues périodes anictériques; par ses caractères hématologiques, ce cas rentre dans le cadre du type congénital.

3° L'importance de l'hypertrophie splénique, ses variations en rapport avec l'évolution de la maladie et les résultats des traitements s'adressant directement à la rate semblent bien plaider en faveur d'une pathogénie splénique.

4° La radiothérapie splénique nous a permis d'obtenir une amélioration considérable chez notre malade: régression notable du volume de la rate; atténuation de plus en

plus marquée de l'ictère; rareté des périodes ictériques, augmentation du nombre des globules rouges, retour à la résistance globulaire normale.

L'efficacité de ce traitement semble dépendre des conditions d'application, qui sont essentiellement l'emploi d'irradiations espacées, à doses modérées et filtrées. Mais encore, faut-il tenir compte de la réceptivité individuelle, manœuvrer avec une prudence extrême et, autant que possible, sous le contrôle d'examens hématologiques.

5° En cas d'échec du traitement radiothérapique, la splénectomie semble indiquée, à moins de conditions opératoires défectueuses, dans tous les cas où l'évolution de la maladie prend des allures graves. Des statistiques récentes apportent des guérisons complètes ou des améliorations considérables dans 90 % des cas.

BIBLIOGRAPHIE

Antonelli (G.). — A propos des ictères hémolytiques; résultats de la splénectomie. *Il Policlinico Sez. Med.*, fasc. III, IV, V, 1913.

Armand-Delille et Feuillé. — Un cas d'anémie splénomégalique avec fragilité globulaire. *Bull. et mém. Soc. méd. des hôp. Paris,* 12 janvier 1909, p. 266.

Balfour (D.-C.). — Indications de la splénectomie dans certaines maladies chroniques du sang. *Journal american medical Association,* 9 sept. 1916.

Bettmann. — *Munch. Med. Woch.*, 1900.

Banti (G.). — Splénomégalie hémolytique. *Il Policlinico,* 1911, fascicule XV, p. 467; *Semaine médicale,* 2 juillet 1913.

Bénech et Sabrasez. — Ictère hémolytique chronique avec splénomégalie. *Gazette hebd. des sc. méd. de Bordeaux,* 3 octobre 1909, pp. 469-472.

Bernard et Cain. — Soc. d'études scientifiques sur la tuberculose, déc. 1913.

Béclère. — *Journal de radiologie et d'électrologie.* Mémoires originaux, t. V, n° 9, sept. 1921, p. 385.

Bitterf (Breslau). — De l'ictère hémolytique. XXX^e^ Congrès allemand de médecine internationale, avril 1914.

Bourges (H.). — Syndrome d'ictère hémolytique au cours d'une lombricose. *Bull. et mém. Soc. méd. hôp. Paris,* 1920, 3^e^ s., XLIV, p. 1491-1494.

Brulé (Marcel). — Les ictères hémolytiques acquis. Thèse de Paris, 1909-1910.

— Les diverses variétés d'ictères et leur recherche clinique. *Gazette des hôpitaux de Paris,* 1919, XCII, p. 669-665.

— et MAY (E.). — La résistance globulaire dans la veine et l'artère splénique au cours de l'ictère par toluylènediamine. Soc. biologie, Paris, 1919, LXXXII, p. 784-787.

ACHARD (Ch.), FOIX et SALIN. — Soc. biol. Paris, 9 mars 1912.

— Les ictère hémolytiques. *In* Traité Em. Sergent, Ribadeau-Dumas (foie et pancréas), Paris, 1920, p. 100-129.

— Diagnostic clinique des ictères d'origine hémolytique. *J. médical français,* Paris, 1920, XI, p. 453-460.

— Recherches sur les ictères. 3e édition. Masson et Cie, 1922.

BONNET (L.-M.) et GATI. — Un cas d'ictère hémolytique congénital. *Lyon médical,* 1913, CXXI, p. 575-577.

BOX. — Section des maladies des enfants. *Proceed. of the royal Society of medicine,* 1913.

CALVET. — La splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique. Thèse Paris, 1914.

CHABROL et BÉNARD (H.). — Les données récentes sur la splénectomie dans l'ictère chronique splénomégalique et le syndrome de Banti. *Paris médical,* 31 avril 1918, p. 165.

CHALIER (J.-F.). — Les ictères hémolytiques. Thèse de Lyon 1909-1910.

CHAUFFARD. — Pathogénie de l'ictère congénital. *Semaine médicale,* 16 janvier 1907.

— Les ictères hémolytiques. *Semaine médicale,* 20 janvier 1908.

— et TROISIER (J.). — Des rapports de certaines anémies splénomégaliques avec l'ictère hémolytique congénital. *Bull. et mém. Soc. méd. hô*pitaux, Paris, 19 févr. 1909.

COURMONT, SAVY et GATÉ. — Ictère hémolytique congénital. Soc. méd. des hôpit. de Lyon, séance 4 mars 1913; *Lyon médical,* 1913, p. 573-576.

COURTOIS-SUFFIT et FERRAND (Marcel). — Anémie pernicieuse à forme ictérique. *Gazette des hôpitaux,* 15 janvier 1907.

DARRÉ. — Sur un cas d'anémie ankylostomiasique avec fragilité globulaire et ictère hémolytique. *Bull. Soc. path. exot.,* Paris, 1909, II, pp. 97-103.

EHNI et ALEXIEFF. — Société biologique, 20 juin 1908.

EPPINGER. — Splénectomie pour ictère hémolytique. Soc. de méd. int. de Vienne, 7 mai 1914.

Faginoli (A.). — Contribution allo studio degli ictteri emolitici secondari. *Policlinico Rome*, 1920, XXVII, sez. med., p. 317-337.

Fournier et Joltrain. — Ictère hemolytique congenital d'origine héredo-syphilitique. Soc. méd. hôpit. Paris, seance du 21 février 1913, p. 487.

Fortunato (A.). — Sulle relazioni tra itteri emolitica ed. anemia perniciosa. *Gaz. Internaz. di Med. Napoli*, 1921, XXIV, 13-17.

Galli Rome. — Ictères hemolytiques. Rapport au Congrès de médecine interne Rome, décembre 1920.

Garnier de Lyon. — Ictère hémolytique acquis: traitement radiothérapique. *Lyon medical*, t. CXXII, n° 19, 10 mai 1914.

Garnier (M.) et Reilly (J.). — La résistance globulaire à la saponine au cours de la spirochétose ictérigène. Compte rendu Soc. biol. Paris, 1917, LXXX, p. 348-350.

— Les lésions des organes hemolytiques dans la spirochétose ictérigène de l'homme. Compte rendu Soc. biol. Paris, 1917, LXXX, p. 730-732.

— Les reactions sanguines au cours de la spirochetose ictérigène. *Archives de méd. expér. et d'anatom. path. Paris*, 1917, XXVII, p. 609-624.

Giffin (H.-Z.). — Haemolytic jaundice a review of seventeen cases. *Surgical gynec. et obstét. Chicago*, 1917, XXV, p. 152-161.

Gilbert et Chabrol. — Sur la pathogenie des ictères par hyperhémolyse. C. R. Soc. biologie Paris, 22 juillet 1911.

Gilbert, Chabrol et Bénar. — *Presse médicale*, 10 janvier 1914.

— Nouveau cas d'ict. chron. spleno. traité avec succès par l'ablation de la rate. Soc. méd. hôpit., 1919, 3e s., p. 789.

Gilbert et Lereboullet. — Les trois cholemies congenitales. Soc. méd. hôp., 15 novembre 1907.

Gilbert (A.) et Weinberg. — Traité du sang. Paris, J.-B. Baillière, 1921 2 vol.

Gilloux, Verdier (L.) et Forestier. — Un cas d'ictère hémolytique congénital. *Bull. et mem. Soc. méd. hôpit. Paris*, 1918, p. 98-101.

HARTMANN (H.). — La splénectomie dans les ictères hémolytiques splénomégaliques. *Bull. Acad. médecine de Paris*, 1920, 3e s., LXXXIII, 599-602 (discussion).

HUBER (J.). — Syphilis et ictères par hémolyse. Thèse de Paris. 1913-1914.

HUBER. — Soc. méd. de Berlin, 22 oct. 1913. *Wiener Klin. Woch.*

HELLIOT et KANAVEL. — In mémoire Miller. *Journ. of amer. med. Ass.*, 2 septembre 1906.

HOWARD (T.). — Two cases of hemolytic paundice. *Medical times* New-York, 1915, XLIII, 386-389.

JONA. — Ittero emolitico splenomegalico primitivo guarito raggi X. *Policlinico, Roma*, 1916, XXIII, Sez. med., 17-32.

KAHN (Kiel). — De la splénectomie dans l'ictère hémolytique. XXXe Congrès allemand de médecine intern., avril 1913.

KRANNHALT. — *Deutsch. Archiv. f. Klin. Med.*, 1904.

KLEINSCHMIDT. — Considérations cliniques sur l'anémie congénitale (ictère hémolytique). *Jahrb. J. Kinder. Berliner*, 1916, B. 84, d'après *Pediatria*.

KRUMBHAAR (E.-B.). — Hemolytic anemias associated with increased blood destruction and splenomegaly. Nelson Loose Leaf Med. London et New-York, 1920, IV, 35-47.

LANDOUZY, GOUGEROT et SALIN. — Anémie et ictère hémolytique tuberculeux; bacillo-tuberculose hémolysante, anémie grave et subictère par fragilité globulaire chez un phtisique pulmonaire. *Bull. Acad. médec. Paris*, 1910, II, pp. 192-194.

LOEPER. — Un cas d'ictère d'origine hémolytique. *Progrès médical*, Paris 1919, 3e s., XXXIV, 223-225.

LEMAIRE (A.). — Un cas de splénomégalie hémolytique chez une syphilitique. *Bull. Acad. royale de médecine de Belgique*, Bruxelles, 1914, 4e s., XXVIII, 370-387.

MAY (E.). — Etude sur les résistances globulaires. Thèse de Paris, 1913-1914.

MAYO (W.-J.). — Hemolytic icterus. *Minnesota Med. Saint-Paul*, 1921, IV, 138-140.

MACAIGNE, PASTEUR et VALLERY-RADOT. — Forme intermédiaire entre les ictères hémolytiques acquis et les ictères hé-

molytiques congénitaux. *Gazette des hôpitaux de Paris,* 1911, pp. 1219-1220.

Miller. — *Journ. of americ. med. Assoc.,* 2 septembre 1916.

Minkowski. — Ueber eine eigentumliche hereditare Form von Splenomegalo mit chronischem Ikterus. Verhandlungen des 18 Congresses fur innere Medicin, Wiesbaden, 1900.

— *Semaine médicale,* 1900, p. 149.

Michilewitch (K.-E.). — Contribution à l'étude de l'ictère dans l'anémie pernicieuse. Thèse de Paris, 1915-1916.

Nobel. — Splénectomie pour ictère hémolytique. Soc. méd. int. de Vienne, 25 juin 1914.

— Ein Fall von hamolytischen Ikterus. *Mitt. u. Gesellsch. inn Med. u. Kindesrh., in Wien,* 1914, XIII, 119.

Olmer. — Fragilité globulaire dans un cas de maladie de Hanot. Congrès français de médecine, Paris, octobre 1910.

— et Payan. — Cirrhoses biliaires familiales. *Marseille Médical,* 1er mai 1913.

Oulmont et Boidin. — *Presse médicale,* 19 juin 1912.

Parisot et Heuilly. — Le traitement des ictères hémolytiques; revue générale. *Semaine médicale,* Paris, 19 févr. 1913.

— Traitement de l'ictère hémolytique congénital par la radiothérapie splénique. *Gaz. hôpitaux Paris,* 13 février 1913.

Payan. — Thèse Montpellier, 1913.

Peck (C.-H.). — Splénectomie pour ictère hémolytique. *Journ. of the american medical Assoc.,* 9 sept. 1916.

Pennato. — Interventio chirurgico e biopsia in splenomegalia emolitica. *Riforma medica, Napoli,* 1921, XXXVII, 459-461.

Pendl. — Observation. Société chirurgicale de l'Allemagne du Sud-Est à Breslau, 22 nov. 1913; *Berliner Klin. Woch.,* 1914, n° 4.

Pollitzer. — Splenectomie pour ictère hémolytique. Soc. des méd. de Vienne, 30 mai 1913.

Pick. — Observation. *Wiener Klin. Woch.,* 1903.

Ranzy. — Observation. Soc. médecine interne et médecine infantile de Vienne. *Berlin. Klin. Woch.,* 1914, n° 2.

Rosenthal (Eugen.). — Cité in mém. Béclère. *Journa. de radiologie,* sept. 1921.

ROTH. — *Zeitschr. f. Klin. Med.*, 1912, t. LXXVI.

SABRASEZ et BÉNECH. — Ictère hémolytique chronique avec splénomégalie. *Gaz. hebd. sc. méd. Bordeaux*, 3 octo. 1909.

SABRASEZ, MURATET et MOUGNEAU. — Syndrome hémolytique par fragilité globulaire avec anémie grave, subictère, splénomégalie se révélant chez un tuberculeux ayant toujours eu antérieurement le teint blafard. *Gaz. hebd. sc. méd. Bordeaux*, décembre 1910, p. 18-25.

SABRASEZ et DUBOURG. — Anémie splénique, syndrome hémolytique et tuberculose. *Gaz. hebd. sc. méd. de Bordeaux*, 23 juin 1911.

SYLLABA. — *Archives de médecine*, sept. 1904.

TROISIER (J.). — Rôle des hémolysines dans la genèse des pigments biliaires et de l'urobiline. Th. de Paris, 1909.

— Les hémolysines et le processus hémolytique, dégradation et élimination des pigments d'origine sanguine. *Journal méd. franç.*, nov. 1920.

THURSFIELD, ESSEX WINTER. — Proceedings of the royal society of the medicine, 1913. Cas de jaunisse acholurique après splénectomie.

VAQUEZ et AUBERTIN (Ch.). — Sur l'anatomie pathologique de l'ictère hémolytique. Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang, 1908, Paris, p. 609-623.

VAQUEZ et GIROUX. — Soc. méd. des hôp., 8 nov. 1907.

WIDAL et WEISSENBACH. — Soc. méd. hôp., 25 juillet 1913.

WIDAL et RAVAULT. — Soc. méd. hôp., 21 nov. 1902

WIDAL, ABRAMI et BRULÉ. — Les ictères d'origine hémolytique. *Archives des maladies du cœur, des vaisseaux et du sang*, avril 1908, p. 193-231.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Etre suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque!

En ma qualité de Censeur de tour, j'ai lu la Thèse ayant pour titre:
Contribution à l'étude des Ictères Hémolytiques « Splénomégalie chronique hémolytique avec ou sans ictère. »
Par M. Albert Pouymayou.

Je pense que la Faculté peut en permettre l'impression.

Montpellier, le 17 mai 1922.
Le Professeur,
DUCAMP.

Vu :
Montpellier, le 24 mai 1922.
Le Doyen,
DERRIEN

Vu et permis d'imprimer :
Montpellier, le 26 mai 1922.
Le Recteur,
Jules COULET.